

PCT/CN03/01094

证 明

REC'D 10 MAR 2004

WIPO

PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003.09.10

申 请 号： 03150892.8

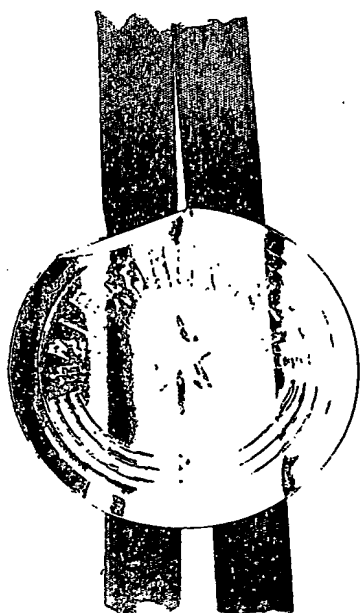
申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种新的盐酸美金刚制备方法

申 请 人： 上海医药工业研究院

发明人或设计人： 张福利、胡猛、赵立志、葛萌芽

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 2 月 25 日

权利要求书

1. 一种盐酸美金刚制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

将 1-溴-3,5-二甲基金刚烷和尿素及甲酸在 50-180℃ 下反应 0.25-5 小时，反应结束后加入无机酸及其水溶液，在 pH= 1~3 的条件下水解，用无机碱及其水溶液调反应液至碱性，经有机溶剂萃取，萃取物与盐酸反应成盐，然后从反应产物中收集目标产物盐酸美金刚。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，尿素-甲酸为胺化反应试剂，所说的甲酸包括无水甲酸及甲酸水溶液。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，1-溴-3,5-二甲基金刚烷和尿素及甲酸摩尔比为 1 : 0.5~10 : 1~15。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于，1-溴-3,5-二甲基金刚烷和尿素及甲酸的摩尔比为 1 : 2-5 : 5-10，反应温度为 60-150℃。

5. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，水解温度为 50-100℃，时间为 0.5-5 小时。

6. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所说的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸中的一种及其混合物。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，用无机碱及其水溶液调反应液至 pH= 10~14。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所说的无机碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾中的一种及其混合物。

9. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，萃取用的有机溶剂包括烃类、酯类或醚类中的一种及其混合物。

10. 根据权利要求 1~9 任一项所述的方法，其特征在于，采用重结晶溶剂对所说的盐进行重结晶，获得盐酸美金刚，重结晶溶剂包括醇类、酮类或水中的一种及其混合物。

一种新的盐酸美金刚制备方法

技术领域

本发明涉及到治疗中至重度阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease, AD) 药盐酸美金刚的合成方法。

背景技术

盐酸美金刚是德国 Merz 公司于 1982 年就已上市的一个老药, 现在仍在德国等少数国家以商品名 Akatinol 用作帕金森氏病、中枢性强直症和痴呆综合症治疗药物。而后发现盐酸美金刚具有 N-甲基-D-天冬氨酸盐受体拮抗剂的作用机制, 又逐渐引起临床和市场的重视。目前盐酸美金刚被欧盟批准为治疗中至重度 AD 的有效药物, 成为迄今为止正式获准可以治疗中至重度阿尔茨海默氏病的第一个有效药物。美国也已完成 III 期临床已向 FDA 提出新药申请。鉴于中度至重度 AD 目前尚无任何有效治疗药物, 因此盐酸美金刚将在痴呆治疗领域占有重要地位。同时其也具有用作中至重度血管性痴呆症治疗药物的深厚潜力, 而此领域目前同样没有有效的临床选择, 故它是一个极具临床价值并且市场潜力深厚的重要药物。

关于盐酸美金刚的合成, 文献报道主要有两种方法: 美国专利 US3391142 采用乙腈/浓硫酸法, 美国专利 US4122193 采用尿素法。

美国专利 US3391142 以 1,3-二甲基金刚烷经溴化得 1-溴-3,5-二甲基金刚烷, 再在乙腈和浓硫酸的作用下进行乙酰氨基化, 经苯提取、干燥、浓缩得到 1-乙酰氨基-3,5-二甲基金刚烷, 再用氢氧化钠和二甘醇进行醇解、苯提取、浓缩得到美金刚胺粗品, 再经盐酸成盐、乙醇/乙醚重结晶纯化制得盐酸美金刚。

该方法乙酰氨基化和重结晶过程中使用了乙腈、苯、乙醚等对环境及人体有较大危害的试剂; 乙酰基水解困难, 副产物多, 长时间反应产物颜

色很深，产物纯度难以达到药用标准，故需改进。

美国专利 US4122193 以 1-氯-3,5-二甲基金刚烷为原料，在封管中与尿素在 220℃ 反应，反应结束后反应混合物结为一块，将该固体磨粉后，用水调成粥状再酸化处理，调 pH 至 3~5，乙醚提取除杂，水层碱化调 pH 至 12~13，乙醚多次提取后合并有机层，干燥后通氯化氢气体成盐，获得盐酸美金刚。该方法反应采用封管且反应温度高，反应产物易结块，难以实现工业化生产。

发明内容

本发明需要解决的技术问题是公开一种新的盐酸美金刚制备方法，以克服现有技术存在上述缺陷，提供更有利于工业化操作的工艺。

本发明的技术构思是这样的：

本发明以 1-溴-3,5-二甲基金刚烷和尿素/甲酸进行胺化反应，甲酸兼做溶剂，再用无机酸水溶液水解，碱化后用溶剂萃取后与盐酸反应成盐，然后从反应产物中收集目标产物盐酸美金刚。

本发明具体制备方法包括如下步骤：

将 1-溴-3,5-二甲基金刚烷和尿素及甲酸按摩尔比 1 : 0.5~10 : 1~15 在 50-180℃ 下反应 0.25-5 小时，反应结束后加入无机酸及其水溶液，在 pH= 1~3 的条件下，50-100℃ 水解 0.5-5 小时，用无机碱及其水溶液调反应液至碱性，最好为 pH= 10~14，经有机溶剂萃取，萃取物与盐酸反应成盐，然后从反应产物中收集目标产物盐酸美金刚，收率可达到 69.5% 以上，产品纯度超过 99.0%。

按照本发明，可采用重结晶溶剂对所说的盐进行重结晶，获得盐酸美金刚。

尿素-甲酸为胺化反应试剂，所说的甲酸包括无水甲酸及各种浓度的甲酸水溶液，甲酸兼做溶剂。

1-溴-3,5-二甲基金刚烷和尿素及甲酸的摩尔比优选为 1 : 2-5 : 5-10, 反应温度优选 60-150℃。

所说的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸或磷酸中的一种及其混合物。

所说的无机碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾中的一种及其混合物。

萃取用的有机溶剂包括烃类、酯类或醚类中的一种及其混合物。

所说的烃类包括苯、甲苯、二甲苯、环己烷、己烷或石油醚等；

所说的酯类包括乙酸乙酯或乙酸丁酯等；

所说的醚类包括乙醚或异丙醚等；

重结晶溶剂优先选择醇类（诸如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇），酮类（诸如丙酮、丁酮），水，也包括上述溶剂的混合物。

本发明采用了一条新的制备方法，使用价廉易得的原料，反应在均相条件下进行，条件温和，后处理简单，反应收率高，产品纯度好。制备方法易实现规模生产。

采用本发明的方法制备盐酸美金刚具有以下优点：

1. 本发明在文献的基础上做了改进，在 1-溴-3, 5-二甲基金刚烷和尿素的混合物中加入甲酸，使之反应，不需封管，反应在较低的温度即可进行，且反应物呈均相不结块，便于后处理，克服了工业化生产中的一大难点，为规模化生产创造了有利条件。

2. 胺化反应中由于有甲酸参加，反应生成的 3, 5-二甲基金刚烷胺以甲酰胺形式得以保护，不易氧化，反应液颜色浅。反应混合物水解成盐后得到的盐酸美金刚杂质含量少，粗品纯度达到 99.0%，经一次重结晶后产物纯度可达到 99.98%（见图 1），收率 69.5%，熔点 332℃（DSC）（文献为 290—295℃）。

附图说明

图 1 为盐酸美金刚纯品气相色谱图。

实施例 1

将 1-溴-3, 5-二甲基金刚烷 100g 和 86g 尿素, 加入 80ml 浓度为 80wt% 的甲酸, 加热至 80℃ 反应 3 小时, 冷至室温, 加入 95 ml 浓盐酸在 80℃ 水解 1 小时, 加入 30% 氢氧化钠调至 pH= 12, 加入甲苯萃取两次后, 合并有机层水洗, 减压浓缩得黄色透明液体为 1-氨基-3, 5-二甲基金刚烷粗品。向其中加入 150ml 乙醇, 加入浓盐酸加热溶解后结晶得白色固体, 抽干, 用乙醇重结晶, 得盐酸美金刚纯品 61.0g, 收率 68.8% (GC 99.5%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.833 (6H, 单峰), 1.156 (2H, 四重峰), 1.328 (4H, 四重峰), 1.683 (4H, 四重峰), 1.869 (2H, 宽峰), 2.179 (1H, 宽峰), 8.28 (3H, 宽峰)

MS (Q-Tof micro, ESI⁺): 179(M⁺), 164, 122, 108, 93, 55

元素分析 (C₁₂H₂₁N·HCl) 实测值 (计算值 %): C 66.77 (66.80), H 10.40 (10.28), N 6.48 (6.49), Cl 16.39 (16.43)

实施例 2

将 1-溴-3, 5-二甲基金刚烷 100g 和 86g 尿素, 加入 72ml 浓度为 94wt% 的甲酸, 加热至 120℃ 反应 2 小时, 冷至室温, 加入 385 ml 重量浓度为 10 % 盐酸水溶液在 100℃ 水解 1 小时, 加入 30% 液碱调至 pH= 12, 加入乙酸丁酯萃取两次后, 合并有机层水洗, 减压浓缩得黄色透明液体为 1-氨基-3, 5-二甲基金刚烷粗品。向其中加入 150ml 乙醇, 加入浓盐酸加热溶解后结晶得白色固体, 抽干, 用水重结晶, 得盐酸美金刚纯品 60.4g, 收率 68.1 % (GC 99.1%)。

实施例 3

将 1-溴-3, 5-二甲基金刚烷 100g 和 110g 尿素, 加入 60ml 无水甲酸, 加热至 150℃ 反应 1 小时, 冷至室温, 加入 95 ml 浓盐酸在 100℃ 水解 1 小

4
时, 加入 30% 液碱调至碱性, 加入甲苯萃取两次后, 合并有机层水洗, 减压浓缩得黄色透明液体为 1-氨基-3,5-二甲基金刚烷粗品。向其中加入 150ml 乙醇, 加入浓盐酸加热溶解后结晶得白色固体, 抽干, 用丙酮重结晶, 得盐酸美金刚纯品 61.7g, 收率 69.5% (GC 99.9%)。

实施例 4

将 1-溴-3,5-二甲基金刚烷 100g 和 86g 尿素, 加入 80ml 浓度为 80wt % 的甲酸, 加热至 80℃ 反应 3 小时, 冷至室温, 加入 75ml 重量浓度为 85% 的磷酸溶液在 80℃ 水解 1 小时, 加入 10% 氢氧化钾水溶液调至 pH= 12, 加入甲苯萃取两次后, 合并有机层水洗, 减压浓缩得黄色透明液体为 1-氨基-3,5-二甲基金刚烷粗品。向其中加入 150ml 乙醇, 加入浓盐酸加热溶解后结晶得白色固体, 抽干, 用乙醇重结晶, 得盐酸美金刚纯品 61.0g, 收率 68.8% (GC 99.5%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.833 (6H, 单峰), 1.156 (2H, 四重峰), 1.328 (4H, 四重峰), 1.683 (4H, 四重峰), 1.869 (2H, 宽峰), 2.179 (1H, 宽峰), 8.28 (3H, 宽峰)

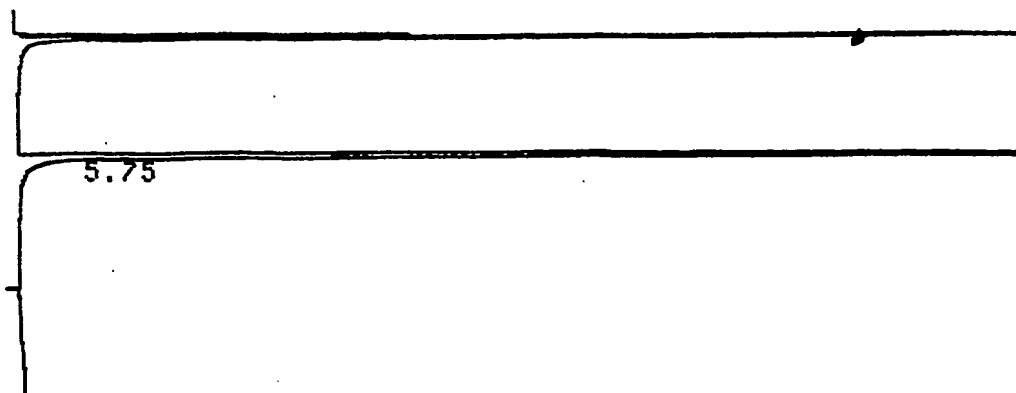
MS (Q-Tof micro, ESI⁺): 179(M⁺), 164, 122, 108, 93, 55

元素分析 (C₁₂H₂₁N.HCl) 实测值 (计算值 %): C 66.77 (66.80), H 10.40 (10.28), N 6.48 (6.49), Cl 16.39 (16.43)

说明书附图

START
00/00/00

06:24:23



CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 8852

FILE 3
METHOD 41

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	5.242	83370	S		99.9834	
2	5.75	14	T		0.0166	
TOTAL		83384			100	

图 1